

*М.Г. Проданчук, член-кор. АМН України,
Н.Р.Шепельська, д.м.н., Л.П.Іванова, С.Д.Сапожнікова*

ІДЕНТИФІКАЦІЯ НЕБЕЗПЕЧНОСТІ ДЛЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ІНСЕКТИЦИДУ ДИМЕТОАТУ

Інститут екології та токсикології ім. Л.І.Медведя, м. Київ

Диметоат — універсальний інсектоакарицид контактно-системної дії, що використовується для захисту рослин від широкого спектру шкідників сільськогосподарських культур (клішів, попелиці, пилильщиків, листоверток, мілі, трипсів, п'явиць, клопів, плодожерок та інш.).

Пестицидні препарати на основі диметоату широко застосовуються у сільському господарстві України, і кількість нових препаративних форм на його основі щорічно збільшується.

Диметоат входить до складу близько десяти інсектоакарицидів [1,2], що зареєстровані на Україні в основному для обробки посівів зернових злакових культур, зернобобових, цукрових та столових буряків, плодівих культур та виноградників, тютюну, хмелю, шовковиці, смородини (розсадників, маточників), малини (маточників), а також насінневих посівів овочевих культур, картоплі, люцерни з нормою витрат від 0,5 до 3,0 л/га.

Пестицидні препарати на основі диметоату дуже широко використовуються й на світовому ринку для захисту зернових злакових, овочевих, багачевих, цитрусових, плодово — ягідних та ряду інших сільськогосподарських культур [3,4].

Питанням, що стосуються різних аспектів токсичної дії диметоату, присвячена велика кількість наукових публікацій [5-14].

В основі механізму дії на ссавців багатьох фосфорорганічних пестицидів є пригнічення функції життєво важливого ферменту — ацетилхолінестерази, що каталізує гідроліз у нервових тканинах ацетилхоліну, який відповідає за передачу нервового імпульсу.

За даним FAO/BOO3, в хронічному експерименті NOEL за загальнотоксичною і антихолінесте-

разною дією становить для собак — 5 ppm (0,2 мг/кг маси тіла в день), для білих щурів — 1 ppm (0,05 мг/кг маси тіла в день). Канцерогенна та тератогенна активність диметоату не встановлена. Мутагенна активність слабо виражена. В Україні затверджена допустима добова доза (ДД) диметоату для людини — 0,0005 мг/кг виходячи з NOEL для щурів, встановленому у хронічному експерименті, та коефіцієнту запасу 100 [15].

Репродуктивна токсичність диметоату вивчена на щурах при дії диметоату в дозах 0; 1;15 і 65 ppm. Диметоат в дозі 65 ppm призводить до зниження індексу фертильності, зменшення кількості тварин в посліді та приросту маси тіла щурят [5]. На нашу думку, у проведеному дослідженні невідомий рівень не було встановлено, оскільки аналіз матеріалів цього експерименту свідчить, що дія диметоату в концентраціях 1 та 15 ppm також знижує фертильність дослідних тварин. Наш висновок підтверджується заключенням комісії FAO/BOO3. Об'єднаною комісією BOO3 рекомендовано встановити ADI диметоату на рівні 0-0,002 мг/кг, виходячи з NOEL за репродуктивними параметрами 1,2 мг/кг, і коефіцієнта безпеки 500. Вибір такого високого коефіцієнту пояснюється тим, що репродуктивна токсичність диметоату можлива й при більш низьких рівнях доз (1-15 ppm). Комісією прийнято рішення щодо необхідності подальшого вивчення впливу диметоату на репродуктивну функцію білих щурів [5,7].

Викладене вище, неоднозначність існуючих даних щодо невідомого рівня диметоату за показниками репродуктивної функції [16-19], нез'ясованість механізмів вибіркової токсичності на репро-

дуктивну систему, а також інформація відносно негативного впливу диметоату на репродуктивну функцію [7,13,20-24], що накопичилась за останні роки, обумовлюють необхідність перегляду існуючої в Україні ДД диметоату з урахуванням токсичної дії на репродуктивну систему.

Метою даного дослідження були подальше дослідження показника фертильності з вивченням можливого впливу на ендокринну функцію яєчників самок та сперматологічних показників у самців білих щурів при дії диметоату на репродуктивну систему.

Матеріали та методи досліджень

Дослідження гонадотоксичності технічного диметоату виконані на 200 самцях та самках щурів Wistar. У експериментах використані методичні підходи, що відповідають сучасним міжнародним вимогам [27-30], а також бралися до уваги вимоги "Методических указаний по гигиенической оценке новых пестицидов" [25].

Перед початком експерименту 20,0 г диметоату виробництва фірми "China Chemical Industrial & Research Company" (КНР) були відібрані в щільно закупорену скляну посудину і зберігалися в таких самих умовах, що й основна маса даної сполуки. Ця наважка зберігається в архіві лабораторії (табл.1).

Схема експерименту

Самці щурів Wistar отримували диметоат щодня, внутрішньошлунково за допомогою зонду в дозах 0; 0,1 та 0,01 мг/кг протягом 10 тижнів. Після закінчення запланованого періоду затравки частина тварин спарювалася з інтактними самками. На 20-й день вагітності самок знеживлювали шляхом розташування їх у камері з парами диетилового ефіру для наркозу і в них визначалися показники, які характеризують репродуктивну функцію. 10 самців були використані для вивчення морфофункціональних показників стану сім'яників.

Самки отримували диметоат в аналогічному дозовому режимі. Протягом останніх 2-х тижнів періоду затравки у самок вивчали циклічність і тривалість естрального циклу. Після закінчення вищезазначеного періоду дослідні самок спа-

Фізико-хімічні властивості диметоату

| Показники | Характеристика |
|------------------------------|--|
| Чистота диметоату технічного | 98% ¹⁾ |
| Хімічна назва | ISO: диметоат IUPAC: 0,0-диметил- S(N-метилкарбамоїлметил)-фосфородитіоат |
| Емпірична формула: | C ₅ H ₁₂ O ₃ NS ₂ P |
| Структурна формула | (CH ₃ PRO) ₂ PSC ₂ CONHCH ₃ S |
| Молекулярна маса | 229,2 |
| Колір та агрегатний стан | Кристали білого кольору із слабким запахом меркаптану. |
| Розчинність (при 20°C). | У водних розчинах — 23,3-25 г/л Добре розчинний у більшості органічних розчинників. |
| Стабільність | Стабільний в водних розчинах при pH 2-7; T ₅₀ при pH 9–12 діб; Швидко розпадається. при температурі вищій за 80°C |

¹⁾ Згідно з Сертифікатом фірми-виробника "China Chemical Industrial & Research Company" (КНР) щодо складу диметоату технічного, 98%, вміст ометоату в досліджуваному технічному продукті не перевищує 0,5%, інших токсикологічно значущих домішок не має, що відповідає специфікації ФАО/ВООЗ [26]

рювали з інтактними самцями. На 20-й день вагітності самок знеживлювали шляхом розташування їх у камері з парами диетилового ефіру для наркозу і в них реєстрували показники, що характеризують стан функції відтворення.

Всі тварини, що розтинались в ході експерименту, підлягали ретельному макроскопічному дослідженню. У 10 самців із дослідних і контрольної груп визначали коефіцієнти відносної маси сім'яників і придатків і проводили гістологічне дослідження гонад.

Тварини. Шури Вістар (самці і самки) були отримані з ПП "Біо-модель сервіс".

Для вивчення гонадотоксичної активності диметоату була отримана партія тварин: 100 самців і 100 самок масою від 160 до 190 г для самців і від 140 до 160 г для самок.

Адаптаційний період продовжувався 12 днів, протягом якого тварини адаптувалися до нових умов і переходили на раціон віварію Інституту. За тваринами здійснювали щоденне спостереження. Перед початком дії пестициду маса тіла самців та самок складала 180-210 г та 160 — 180 г відповідно.

Умови утримання тварин.

Тварини були розміщені в спеціально обладнаному приміщенні, доступ у яке був обмежений.

Кімната була забезпечена примусовою вентиляцією (12 обсягів за годину), яка виключала рециркуляцію повітря. Температуру і відносну вологість повітря реєстрували щодня, коливання температури складали від 20 до 25°C, вологості — від 40 до 70%. Освітлення було природнім.

Тварини отримували питну воду без обмеження зі скляних пляшок місткістю 0,5 літра через скляні насадки.

Протягом усього експерименту шури отримували ad libitum збалансований корм, що містить усі необхідні компоненти.

Кількість тварин в одній клітці відображена в табл.2.

Затравка досліджуваною речовиною. Шлях введення та його тривалість.

Сполуку, що нами вивчалась, вводили експериментальним тваринам у вигляді свіжеприготованої водяної суспензії щодня, крім суботи та неділі, внутрішньошлунково за допомогою зонду протягом 10 тижнів.

5 груп тварин, що склалися із однієї контрольної групи і 4 дослідних груп самців та самок (по 20 тварин в кожній групі) отримували сполуку в різних дозах (табл. 3).

Паралельно з контрольними і дослідними тваринами утримувалися інтактні самці і самки (по 20 шт.), призначені для спарювання. Інтактні тварини були також розподілені по групах і промаркировані.

Приготування розчину та його введення

Для приготування робочих розчинів робили маточний розчин із розрахунку 10 мг діючої речовини на 100 мл водного розчину. Розчин для введення максимальної дози препарату готували щодня ex tempore з розрахунку 10 мл вихідного маточного розчину на 100 мл робочої суспензії. Мінімальна доза готувалася з розрахунку 10 мл розчину максимальної дози на 100 мл розчину мінімальної концентрації. Робочі розчини вводили із розрахунку 1 мл суспензії на 100 г маси тварини (відповідно до росту тварин кількість суспензії, яка готувалася, збільшувалася).

Контрольним тваринам вводили дистильовану воду з емульгатором

Максимальна кількість щурів в одній клітці у різні стадії експерименту

| Стадії дослідження | Кількість тварин | |
|--|------------------|-------|
| | самки | самці |
| Період адаптації | 5 | 5 |
| Затравка | 5 | 5 |
| Вивчення функціональних показників стану гонад | 5 | 5 |
| Спарювання | 3 | 2 |
| Самки до 20-го дня вагітності | 3 | — |

Таблиця 3

Дозовий режим сполуки

| Групи, N | Речовина | Дозовий рівень, мг/кг маси тіла | Кількість тварин |
|---------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|
| 1 (самці) | Диметоат тех. | 0,1 | 20 |
| 2 (самці) | Диметоат тех. | 0,01 | 20 |
| 3 (самки) | Диметоат тех. | 0,1 | 20 |
| 4 (самки) | Диметоат тех. | 0,01 | 20 |
| 5 Контроль (самки+ самці) | Дистильована вода | 0,0 | 40 |

ОП-7 в еквівалентних кількостях. Введення здійснювали за допомогою зонду з нержавіючої сталі з оливою на кінці (модифікована голка для ін'єкцій) діаметром 1,6 мм і довжиною 60 мм, насадженого на медичний шприц обсягом 2 або 5 мл.

Для корекції кількості розчину відповідно до збільшення маси тіла тварин щотижня зважували.

Досліджувані показники

Всіх тварин протягом усього періоду дослідження щодня обстежували з метою реєстрації будь-яких ознак реакції на введення досліджуваної сполуки. Дослідних самців зважували щотижня протягом усього періоду затравки, самок зважували щотижня до періоду спарювання і на 0, 6, 13 і 20 дні post coitum. Інтактних самців зважували 2 рази на місяць, інтактних самок — щотижня.

Протягом останніх 2-х тижнів періоду затравки у дослідних самок щодня робили вагінальні мазки з метою цитологічного дослідження тривалості естрального циклу, частоти та тривалості його окремих стадій.

Мазки також робили з першого дня підсаджування інтактних самців до дослідних самок та дослідних самців до інтактних самок для визначення моменту спарювання.

Наприкінці запланованого періоду затравки з кожної дослідної

групи в довільному порядку відбирали по 10 самців, у яких надалі досліджували показники морфофункціонального стану гонад (загальна кількість, кількість рухливих, нерухомих, патологічних форм сперматозоїдів, тривалість рухової активності сперміїв).

10 дослідних самців, що залишилися із кожної групи, спарювали з інтактними самками, а дослідні самки — з інтактними самцями. Щоранку протягом періоду спарювання готували вагінальні мазки для кожної самки, що досліджували на наявність сперматозоїдів. День виявлення сперміїв у вагінальному вмісті самки приймали за 0 день вагітності.

Визначали час, що минув з моменту підсаджування самців до самок до моменту встановлення факту запліднення (тривалість прекоітального періоду).

На 20-й день вагітності інтактних самок, спарених із дослідними самцями та дослідних самок, що завагітніли від інтактних самців, знеживлювали вищевказаним методом, розтинали черевну порожнину, розтинали матку, потім підрахували і реєстрували для кожної самки: загальну кількість жовтих тіл у яєчниках; кількість місць імплантації; кількість резорбованих зародків і плодів; кількість мертвих плодів; кількість живих плодів; наявність грубих аномалій розвитку у плодів

та середню масу плодів.

Для оцінки репродуктивної функції тварин визначали індекси спарювання, зачаття, вагітності і фертильності.

Усі дослідні самці і самки, що розтиналися в ході експерименту, піддавалися макроскопічному обстеженню.

Сім'яники і придатки сім'яників від 10 дослідних самців з кожної групи і контрольних самців виділяли і зважували. Проводили гістологічне дослідження сім'яників. Статистична значимість міжгрупових розбіжностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Самці. Диметоат технічний у жодній із випробуваних доз не впливав на загальний стан дослідних самців та не викликав загибелі тварин. Один самець з першої дослідної групи загинув від інтеркурентної інфекції.

Протягом експерименту динаміка маси тіла дослідних тварин не відрізнялась від такої тварин контрольної групи (табл.4).

Не виявлено негативного впливу диметоату на загальну кількість сперматозоїдів та відносну кількість (процент) рухливих сперміїв (табл. 5). Процент патологічних форм сперматозоїдів у дослідних тварин вірогідно не відрізнявся від контролю.

Більшість інтактних самок було покрито дослідними самцями в першу ж стадію еструсу. У всіх інтактних самок, що спарювалися з дослідни-

ми самцями з 1-ої та 2-ої груп, вдалося досягти спарювання. В контрольній групі у 1 самки спарювання з контрольним самцем не відбулось.

Значення величини прекоітального інтервалу в групі дослідних самців, що отримували диметоат в дозі 0,1 мг/кг, значно перевищує цей

Таблиця 4

Динаміка маси тіла (г) самців щурів протягом періоду заправки диметоатом

| Тижні заправки | Статистичні показники | Доза диметоату , мг/кг м. т. | | |
|----------------|-----------------------|------------------------------|-------|-------|
| | | 0,1 | 0,01 | 0 |
| 0 | X | 195,5 | 194,0 | 194,5 |
| | Sx | 2,5 | 2,5 | 2,3 |
| 1 | X | 195,5 | 197,5 | 196,4 |
| | Sx | 3,1 | 3,1 | 3,2 |
| 2 | X | 209,0 | 207,5 | 210,0 |
| | Sx | 4,3 | 4,3 | 4,0 |
| 3 | X | 231,5 | 226,5 | 234,0 |
| | Sx | 6,2 | 4,9 | 3,8 |
| 4 | X | 247,5 | 244,0 | 238,0 |
| | Sx | 6,2 | 6,2 | 3,1 |
| 5 | X | 264,5 | 260,3 | 258,0 |
| | Sx | 6,8 | 6,8 | 4,9 |
| 6 | X | 285,0 | 278,8 | 269,0 |
| | Sx | 8,6 | 6,8 | 5,5 |
| 7 | X | 291,0 | 283,5 | 275,0 |
| | Sx | 7,1 | 7,4 | 7,3 |
| 8 | X | 293,7 | 291,3 | 297,0 |
| | Sx | 6,4 | 6,8 | 4,3 |
| 9 | X | 316,3 | 297,0 | 315,0 |
| | Sx | 5,7 | 6,2 | 8,1 |
| 10 | X | 340,5 | 336,5 | 328,0 |
| | Sx | 4,5 | 4,9 | 6,9 |

Таблиця 5

Морфо-функціональні показники стану сім'яників у самців щурів, що зазнали впливу диметоату

| Показники | Статистичні показники | Доза диметоату , мг/кг м. т. | | |
|--|-----------------------|------------------------------|-------|-------|
| | | 0,1 | 0,01 | 0,0 |
| Загальна кількість сперматозоїдів, млн. | X | 9,43 | 8,4 | 9,9 |
| | Sx ± | 0,7 | 0,8 | 0,6 |
| Кількість рухливих спермійів, млн. | X | 2,87 | 2,7 | 2,1 |
| | Sx ± | 0,5 | 0,4 | 0,2 |
| % рухливих сперматозоїдів | X | 30,8 | 31,7 | 22,0 |
| | Sx ± | 4,6 | 5,5 | 2,1 |
| % патологічних форм | X | 1,2 | 1,4 | 1,4 |
| | Sx ± | 0,3 | 0,4 | 0,1 |
| Тривалість рухової активності спермійів, хв. | X | 351,0 | 335,0 | 345,0 |
| | Sx ± | 6,5 | 9,7 | 8,8 |
| Маса сім'яників, г | X | 3,3 | 3,2 | 3,2 |
| | Sx ± | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| Маса придатків, г | X | 0,61 | 0,61 | 0,58 |
| | Sx ± | 0,02 | 0,02 | 0,01 |
| Коефіцієнт відносної маси сім'яників | X | 9,2 | 9,5 | 9,4 |
| | Sx ± | 0,2 | 0,6 | 0,2 |
| Коефіцієнт відносної маси придатків | X | 1,74 | 1,81 | 1,70 |
| | Sx ± | 0,06 | 0,04 | 0,06 |

показник в контролі. Цей факт є наслідком порушення циклічності естрального циклу в інтактних самок.

Запліднююча здатність самців та їх плодовитість, які визначали за індексами зачаття і фертильності інтактних самок, знаходяться на одному рівні з контролем (табл. 6).

Дві самки в першій групі і три в другій групі спарились з самцями, але не завагітніли, в той час як в контрольній групі завагітніли всі запліднені самки, але вказані зміни не були статистично значимими.

Кількість живих плодів у дослідних групах, число загиблих до і після імплантації зародків, а також процент доімплантаційної загибелі вірогідно не відрізнялися від рівня контролю.

Маса тіла плодів змінювалася в межах фізіологічних коливань та в дослідних групах вірогідно не відрізнялася від контролю.

Аналіз результатів досліджень репродуктивної функції інтактних самок дозволив зробити висновок, що диметоат не впливає на репродуктивну здатність спарених із ними дослідних самців (табл. 6).

Макроскопічне обстеження сім'яників і придатків у тварин, що

заснали впливу диметоату, не виявили видимої патології цих органів. Не спостерігалось відхилень у величині абсолютної і відносної маси testes та придатків сім'яників.

Самки. Диметоат не впливав на загальний стан і масу тіла самок, що отримували препарат. Загибелі тварин в дослідній та контрольній групах не спостерігалось.

Протягом 2-х тижневого періоду спостереження за естральним циклом у самок дослідних груп не відзначалося значних відхилень у частоті і тривалості естрального циклу і кожної його стадії (табл. 7).

Більшість дослідних самок першої групи спарилося з інтактними самцями в першу ж стадію еструса. Величина тривалості прекоітального інтервалу в дослідних групах знаходилася в межах фізіологічних коливань і вірогідно не відрізнялася від контролю (табл. 7).

Величини індексів спарювання та вагітності в усіх групах тварин, що отримували диметоат, вірогідно не відрізнялись від контролю. Однак здатність до зачаття та фертильність у самок, що отримували диметоат в дозі 0,1 мг/кг, були достовірно нижчі,

ніж у контрольних тварин (табл. 8).

Як свідчать наведені дані, 5 самок з першої підгрупи не завагітніли після встановлення факту спарювання. В другій дослідній групі одна самка, що спарилася з інтактним самцем, не завагітніла. В контрольній групі всі самки, що були запліднені самцями, завагітніли.

У першій групі дослідних самок зареєстрована лише тенденція до зниження кількості живих плодів у посліді (табл. 8).

Середня маса тіла плодів виявилася найбільшою в дослідній групі самок, що отримували найбільшу дозу диметоату, а в другій групі дослідних тварин маса тіла плодів була достовірно нижчою, ніж в контролі (табл. 8). Однак в даному випадку цей показник не можна розглядати окремо від такого критерію, як середня кількість плодів в посліді. Інтегральний показник, що об'єднує ці дві величини — загальна маса плодів у посліді, показує, що в 2 дослідній групі цей показник перевищує аналогічний показник в першій групі дослідних тварин і навіть в контролі, хоча ця відмінність не досягає вірогідного рівня.

Таблиця 6

Сумарні показники стану репродуктивної функції самок щурів, спарених із самцями, що отримували диметоат

| Показники | Статистичні показники | Доза диметоату , мг/кг м. т. | | |
|---|-----------------------|------------------------------|------|------|
| | | 0,1 | 0,01 | 0,0 |
| Тривалість прекоітального інтервалу, дні | X | 6,5 | 3,1 | 3,9 |
| Індекс спарювання, % | X | 100 | 100 | 95 |
| Індекс зачаття, % | X | 90 | 85 | 100 |
| Індекс фертильності, % | X | 90 | 85 | 95 |
| Індекс вагітності, % | X | 100 | 100 | 100 |
| Кількість жовтих тіл | X | 13,4 | 12,4 | 12,2 |
| | Sx | 0,7 | 0,7 | 0,6 |
| Кількість живих плодів у приплоді | X | 10,4 | 9,3 | 9,4 |
| | Sx | 0,6 | 0,7 | 0,5 |
| Число загиблих до імплантації зародків | X | 2,55 | 2,65 | 2,16 |
| | Sx | 1,1 | 0,7 | 0,4 |
| Доімплантаційна загибель, % | X | 19,0 | 21,4 | 17,5 |
| | Sx | 5,1 | 5,0 | 3,4 |
| Число загиблих після імплантації зародків, плодів | X | 0,50 | 1,00 | 0,63 |
| | Sx | 0,06 | 0,3 | 0,13 |
| Постімплантаційна загибель, % | X | 3,7 | 8,1 | 4,9 |
| | Sx | 0,6 | 1,5 | 1,2 |
| Загальна маса плодів в посліді, г | X | 42,6 | 37,2 | 39,5 |
| | Sx | 2,2 | 2,6 | 1,9 |
| Середня маса плодів, г | X | 4,1 | 4,0 | 4,2 |
| | Sx | 0,1 | 0,1 | 0,1 |

Таблиця 7

Стан естрального циклу і тривалість прекоітального інтервалу в самок щурів, що зазнали впливу диметоату

| Показники | Статистичні показники | Доза диметоату , мг/кг м. т. | | |
|--|-----------------------|------------------------------|------|------|
| | | 0,1 | 0,01 | 0,0 |
| Тривалість циклу , дні | X | 4,27 | 4,05 | 4,75 |
| | Sx | 0,1 | 0,2 | 0,3 |
| Тривалість стадії еструс , дні | X | 1,33 | 1,25 | 1,30 |
| | Sx | 0,08 | 0,07 | 0,1 |
| Тривалість стадії метаеструс, дні | X | 1,23 | 1,16 | 1,25 |
| | Sx | 0,08 | 0,07 | 0,05 |
| Тривалість стадії діеструс, дні | X | 1,22 | 1,19 | 1,70 |
| | Sx | 0,1 | 0,07 | 0,3 |
| Тривалість стадії проеструс, дні | X | 0,48 | 0,45 | 0,50 |
| | Sx | 0,08 | 0,07 | 0,05 |
| Тривалість прекоітального інтервалу, дні | X | 2,3 | 3,8 | 3,9 |
| | Sx | | | |
| Кількість самок у групі | n | 20 | 20 | 20 |

Таблиця 8

Сумарні показники стану репродуктивної функції самок щурів, що отримували диметоат

| Показники | Статистичні показники | Доза диметоату , мг/кг м. т. | | |
|---|-----------------------|------------------------------|-------------------|------|
| | | 0,1 | 0,01 | 0,0 |
| Індекс спарювання, % | X | 100 | 100 | 95 |
| Індекс зачаття, % | X | 75 ¹⁾ | 95 | 100 |
| Індекс фертильності, % | X | 75 ¹⁾ | 95 | 95 |
| Індекс вагітності, % | X | 100 | 100 | 100 |
| Кількість жовтих тіл | X | 13,0 | 13,0 | 12,2 |
| | Sx | 1,0 | 0,6 | 0,64 |
| Кількість живих плодів у приплоді | X | 8,2 | 11,2 | 9,4 |
| | Sx | 1,0 | 1,0 | 0,51 |
| Число загиблих до імплантації зародків | X | 3,9 | 1,5 | 2,16 |
| | Sx | 1,2 | 0,6 | 0,38 |
| Доімплантаційна загибель, % | X | 26,4 | 12,4 | 17,5 |
| | Sx | 7,2 | 5,2 | 3,4 |
| Число загиблих після імплантації зародків, плодів | X | 0,8 | 0,3 | 0,63 |
| | Sx | 0,3 | 0,1 | 0,13 |
| Постімплантаційна загибель, % | X | 6,4 | 2,1 | 4,9 |
| | Sx | 2,4 | 1,0 | 1,2 |
| Загальна маса плодів в посліді, г | X | 35,5 | 41,5 | 39,5 |
| | Sx | 4,1 | 3,2 | 1,9 |
| Середня маса плодів, г | X | 4,3 | 3,7 ³⁾ | 4,2 |
| | Sx | 0,2 | 0,2 | 0,1 |

Примітка: 1) , 2) ,3) — P 0,05 у порівнянні з контролем

При макроскопічному обстеженні дослідних вагітних самок, що були забиті наприкінці експерименту, ніяких змін, пов'язаних із впливом препарату, не виявлено. У самок, що не завагітніли, при макроскопічному обстеженні також не виявлено змін внутрішніх органів.

Таким чином, аналізуючи результати проведених досліджень можна відзначити, що в першій

групі тварин, що отримували диметоат в дозі 0,1 мг/кг щодня, внутрішньошлунково, протягом 10 тижнів, спостерігався токсичний ефект на репродуктивну функцію самок, який виражався зниженням індексів зачаття та фертильності та тенденцією до зниження кількості живих плодів у посліді. У самців де-що збільшується довжина прекоітального інтервалу.

Викладене вище дозволило зробити висновок про те, що в умовах проведеного експерименту недіючою дозою за гонадотоксичним ефектом для самок і самців щурів Wistar (NOEL) є доза 0,01 мг/кг маси тіла. Отримані дані свідчать про те, що репродуктивна токсичність диметоату є лімітуючим показником при ідентифікації токсичних властивостей цієї діючої речовини пестициду.

Вважаємо за необхідне переглянути затверджену на Україні величину ДДД диметоату і рекомен-

дуємо для затвердження в установленому порядку величину 0,0001 мг/кг, виходячи з NOEL, отриману в

проведеному нами експерименті, та коефіцієнту запасу 100.

ЛІТЕРАТУРА

1. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні: Каталог/В.Л.Петрунек, Г.О.Лагучокіна, Д.В.Іванов та ін. — К.: Юнівест Маркетинг, 2003. — 352 с.
2. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні: Каталог/М.В.Єременко, М.І.Ткачук, Н.В.Любач та ін. — Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС, 2006. — 312 с.
3. Dimethoate. The Pesticides Manual. The British Crop Protection Council. — Database Right, 2003. — 820 p.
4. Roberts T., Huston D. Insecticides and Fungicides//Metabolic Pathway of agrochemicals. — Cornwall, UK: The Royal society of chemistry . — 1999.- Vol.2.- 1476 p.
5. Pesticide Residues in food — 1996. — Rome: WHO, 1997. — 243 p.
6. Pesticide Residues in food — 1998. — Rome: WHO, 1999 . — 259 p.
7. Pesticide Residues in food — 2003. — Rome: WHO, 2004. — 399 p.
8. Environmental Health Criteria 90. "Dimethoate". — Geneva: WHO, 1989. — 85 p.
9. Диметоат. МРПТХВ. Научные обзоры советской литературы по токсичности и опасности химических веществ. — М.: Центр Международных проектов ГКНТ, 1982. — №5. — 12 с.
10. HIARC. Hazard Identification Assessment Review Committee. Hazard assessment of the organophosphates. — Health effects division office of pesticide programs U.S. environmental protection agency, 1998. — P. 5 -26.
11. Gallo, M.A., Lawryk, N.J. Organic phosphorus pesticides/Pesticide Toxicology. — New York: Eds. Academic Press, 1991. — P. 3-5.
12. Chin P., Rowland J., Locke D. Dimethoate: a comprehensive report of the toxicology end point selection-Report of the hazard identification assessment review committee, 1999, 14 p. (http://www.epa.gov/pesticides/op/dimethoate/rev_endpt.pdf).
13. Locke D., Nielsen A., Lewis S. Updated, Revised Dimethoate, Dimethoate. Revised Risk Assessment. The Updated, Revised HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision Document (RED). EPA, United States, 1999. — P. 1-75.
14. Aly NM, el-Gendy KS. Effect of dimethoate on the immune system of female mice// J. Environ. Sci. Health B. — 2000. — 35 . — № 1. — P. 77-86.
15. Доповнення №13 до Переліку санітарно-гігієнічних норм "Допустимі рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті". Постанова Головного державного санітарного лікаря України №86 від 30.04.1999 р.
16. Budreau C.H., Singh R.P. Effect on Fenthion and Dimethoate on Reproduction in the Mouse// Toxicol. Appl. Pharm. — 1973. — 26. — №1. — P. 29-38.
17. The Biological and Economic Assessment of Dimethoate, US Department of Agriculture. Technical Bulletin. — 1979. — №1663. — P. 3-4.
18. Salem, M.H., Abo-Elezz, Z., Abd-Allah, G.A., Hassan, G.A. & Shaker, N. Effect of organophosphorus (dimethoate) and pyrethroid (deltamethrin) pesticides on semen characteristics in rabbits// J. Environ. Sci. Health. — B23. — 1988. — P. 279-290.
19. Afifi N.A., Ramadan A., el-Aziz M.I. Saki E.E. Influence of dimethoate on testicular and epididymal organs, testosterone plasma level and their tissue residues in rats// Dtsch. Tieraerztl. Wochenschr. 98 — 1991. — №11. — P. 419-420.
20. Nagymajtenyi L, Schulz H, Papp A, Desi I. Developmental neurotoxicological effects of lead and dimethoate in animal experiments// Neurotoxicology. — 1998. — Vol.19. — №4-5. — P.617-622.
21. Rawlings NC, Cook SJ, Waldbillig D. Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2,4-D, and pen-
22. tachlorophenol on the metabolic-endocrine and reproductive endocrine system in ewes// J. Toxicol. Environ. Health. — 1998. — №54. — P. 21-36.
23. Walsh L P, Webster D R, Stocco D M. Dimethoate inhibits steroidogenesis by disrupting transcription of the steroidogenic acute regulatory (StAR) gene// J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 167, №2. — P. 253-263.
24. Stocco D M., Walsh L. P. The Effects of Endocrine Disruptors on Steroidogenesis and StAR Protein// Abstracts of International Symposium on Environmental Endocrine Disruptors, Japan, 16-18 December. — 2000. — P.114-116.
25. Омельчук С.Т., Бардов В.Г., Карпенко Н.А., Ларьяновская Ю.Б., Алесина М.Ю. Эмбриотоксический эффект у потомства, полученного от самцов крыс, подвергнутых субхроническому действию малых доз ионизирующей радиации и фосфорорганических пестицидов// Довідки і здоров'я. — 2000. — №3. — С.16 -20.
26. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. №4263-87 от 13.03.87 — Киев, 1987. — С. 55-67.
27. FAO Specifications For Plant Protection Products. Dimethoate technical. FAO Specification 59/TC/S (1990). Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 1991.
28. Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment. EPA/630/R-96/009; Sept. 1996. — 163 p.
29. Principles for evaluating health risks to progeny associated with exposure to chemicals during pregnancy / Environmental health criteria 30. — Geneva: WHO, 1984. — 177 p.
30. OECD. Guideline for testing of chemicals. One-generation reproduction toxicity study №415. — 1983. — 8 p.
31. OECD. Guideline for testing of chemicals. Two-generation reproduction toxicity study №416. — 2001. — 13 p.

*Н.Г. Проданчук, Н.Р.Шепельская, Л.П.Иванова,
С.Д.Сапожникова*

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ ДЛЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ИНСЕКТИЦИДА ДИМЕТОАТА

Проведены экспериментальные исследования по изучению токсичного действия действующего вещества широко применяющихся на Украине пестицидных препаратов — диметоата на репродуктивную систему самцов и самок крыс Вистар в условиях субхронического введения. Препарат вводили внутривенно в дозах 0; 0,1 и 0,01 мг/кг в течение 10 недель.

Установлено, что в группах животных, которые получали диметоат в дозе 0,1 мг/кг, наблюдается достоверное снижение индексов оплодотворения и фертильности, а также тенденция к снижению выживания плодов в помете. У самцов несколько увеличивалось время прекоитального периода. В условиях проведенного эксперимента недействующей дозой (NOEL) по гонадоток-

сическому эффекту для самок и самцов крыс Вистар является доза 0,01 мг/кг массы тела.

Результаты исследований подтвердили наличие у диметоата избирательного токсического действия на репродуктивную систему подопытных животных.

M. Prodanchuk, N. Shepelskaya, L. Ivanova, S. Sapognikova THE INSECTICIDE DIMETHOATE HAZARD IDENTIFICATION FOR REPRODUCTIVE SYSTEMS

The purpose of this study was to assess in the experiment the influence of pesticide dimethoate upon the gonadal capacity of male and female Wistar rats. Pesticide was administered five days per week for 10 weeks for males and females, orally by gavage in dose levels 0; 0,1; 0,01 mg/kg per day. The NOEL was considered to be the dose tested — 0,01 mg/kg/day.

This dates were critical effect for hazard identification and risk assessment for this pesticide.